

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

大規模コホートを用いた急性心筋梗塞における早期再灌流療法に向けた
医療連携システム構築と効果的な患者教育のためのエビデンス構築に関する研究

課題番号：H24-心筋-一般-003

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木村 剛

平成26(2014)年 5月

目 次

I．総括研究報告

大規模コホートをを用いた急性心筋梗塞における早期再灌流療法に向けた
医療連携システム構築と効果的な患者教育のためのエビデンス構築に関する研究

木村 剛 ----- 1

II．分担研究報告

1．梗塞前狭心症が心筋梗塞患者の長期予後に与える影響に関する研究

堀江 稔 ----- 7

2．急性心筋梗塞における独居が長期予後に及ぼす影響に関する研究

中川 義久 ----- 11

3．多枝病変を合併したST上昇型急性心筋梗塞患者における非梗塞血管に対する
治療法に関する研究

古川 裕 ----- 14

III．研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 18

IV．研究成果の刊行物・別刷 ----- 18

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業） 総括研究報告書

大規模コホートをを用いた急性心筋梗塞における早期再灌流療法に向けた医療連携システム構築と 効果的な患者教育のためのエビデンス構築に関する研究

研究代表者 木村 剛 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 教授

研究要旨

本研究は本邦における急性心筋梗塞症例の発症から来院までに関する情報を調査するとともに長期予後を評価することで、急性心筋梗塞における発症から来院までの経緯が長期予後に及ぼす影響を評価する目的で計画された。

本研究の結果、本邦における急性心筋梗塞症例の医療機関受診までの経緯の実態が明らかになった。Primary PCI 施行施設に救急車による直接搬入を受けた症例の割合ははまだ 35%と十分とはいえず、更なる急性心筋梗塞の予後改善のためには、急性心筋梗塞患者の多くを直接 Primary PCI 施行施設に搬送することができる医療連携システムの構築と今回の検討で明らかになった来院遅延を来すことの多い高齢者や女性患者に対する効果的な患者教育体制の構築が重要であると考えられた。

A．研究目的

本研究は、CREDO-Kyoto AMI Registry に登録されている患者を対象に発症から来院までに関する情報を調査するとともに長期予後を評価することで、急性心筋梗塞における発症から来院までの経緯が長期予後に及ぼす影響を検討する目的で計画された。具体的には、来院形態や施設間搬送における地理的關係の長期予後への影響を検討し、早期再灌流療法に向けた患者搬送を含む医療連携システムの形成に必要なエビデンスを構築するとともに、医療機関への来院が遅れた症例の患者背景を調査し、急性心筋梗塞発症時に早期医療機関受診を促す啓発活動の効果的な対象患者を明らかにするものである。

B．研究方法

CREDO-Kyoto AMI Registry は 2005 年から 2007 年の 3 年間に参加 26 施設において発症 7 日以内の血行再建術を受けた急性心筋梗塞症例連続 5429 例を登録した大規模急性心筋梗塞コホート研究である。本研究ではこの CREDO-Kyoto AMI Registry に登録された対象患者に対して、発症から来院までに関する情報を調査するとともに長期予後を評価することで、急性心筋梗塞における発症から来院までの経緯が長期予後に及ぼす影響を検討する。研究 2 年次となる平成 25 年度では、急性心筋梗塞発症時の来院形態など新たにデータ収集した情報をもとに、急性心筋梗塞発症時における医療機関受診の遅延因子を検討した。

C．研究結果

本研究では、登録患者のうち、発症 24 時間以

内の ST 上昇型心筋梗塞症例 3942 例について解析

Variables	
Number of patients	3942
Age (years)	67.6±12.3 (26 - 101)
Age ≥ 75 years	1227 (31%)
Age ≤ 55 years	648 (16%)
Male	2906 (74%)
BMI	23.4 (21.4 - 25.5)
BMI < 25.0	2852 (72%)
Hypertension	3063 (78%)
Diabetes mellitus	1239 (31%)
on insulin therapy	167 (4.2%)
on oral hypoglycemic agents	758 (19%)
Current smoking	1587 (40%)
Heart failure	1235 (31%)
Ejection fraction	52.9±12.9
Ejection fraction ≤ 40%	517 (17%)
Prior myocardial infarction	353 (9.0%)
Prior Stroke (symptomatic)	349 (8.9%)
Peripheral vascular disease	124 (3.1%)
eGFR (mL/min/1.73m2)*	68.9 (53.4-85.0)
eGFR <30, without hemodialysis	162 (4.1%)
Hemodialysis	55 (1.4%)
Atrial fibrillation	376 (9.5%)
Anemia (Hb <11.0g/dl)	365 (9.3%)
Thrombocytopenia (PLT<10*10 ⁴)	72 (1.8%)
COPD	130 (3.3%)
Liver cirrhosis	91 (2.3%)
Malignancy	319 (8.1%)
Living alone	456 (12%)

を行った。

5- 患者背景-1

本研究における患者平均年齢は 67.6 ± 12.3 歳であった。そのうち 31%が 75 歳以上の高齢者であり、本邦の高齢化社会を反映する結果であった。また、55 歳以下の比較的若年での発症例も 16% にみられた。糖尿病の合併率は 31%であった。ま

た、全体の 12%が心筋梗塞発症時に独居であった。

5- 患者背景-2

Presentation of STEMI	
Hours from onset to presentation	2.5 (1.3-5.4)
Hours from onset to balloon	4.2 (2.8-7.3)
< 3 hours	995 (29%)
3-6 hours	1375 (40%)
6-12 hours	665 (19%)
12-24 hours	413 (12%)
Minutes from door to balloon	90 (60-132)
≤ 90 minutes	1730 (51%)
Territories of STEMI	
Infarct location	
Anterior	1863 (47%)
Inferior	1617 (41%)
Posterior	346 (8.8%)
Lateral	116 (2.9%)
Infarct-related artery location	
LMCA	90 (2.3%)
LAD	1825 (46%)
Proximal LAD	1715 (44%)
LCx	386 (9.8%)
RCA	1621 (41%)
Bypass graft	20 (0.5%)
Hemodynamics	
Killip class 1	2942 (75%)
Killip class 2	321 (8.1%)
Killip class 3	99 (2.5%)
Killip class 4	580 (15%)
Cardiac arrest	134 (3.4%)
Cardiogenic shock at presentation	580 (15%)
Disturbance of consciousness	375 (9.5%)
Intubation	232 (5.9%)
IABP use	649 (16%)
PCPS use	111 (2.8%)
Prehospital variables	
Process of hospital visiting	
Ambulance use	1363 (35%)

Interhospital transfer	1725 (44%)
Walk in	732 (19%)
In-hospital onset	56 (1.4%)
Time of onset	
Regular-hours (8:00-18:00 at weekdays)	1255 (32%)
Off-hours (18:00-8:00 at weekdays)	1315 (34%)
Weekends, holidays	1273 (33%)

発症から来院までの時間は中央値で 2.5 時間であった。ガイドラインで推奨されている door to balloon time 90 分以内の達成率は 51% であった。発症からバルーン拡張までの総虚血時間の中央値は 4.2 時間であった。

来院の経緯については、35% が救急車による直接搬入、44% が他院からの搬送症例、19% が独歩受診であった。また、心筋梗塞発症の時間帯で見ると、平日の昼間帯、平日の夜間帯、休祝日がそれぞれ約 3 分の 1 ずつを占めるといった結果であった。

5- 発症早期来院例と遅延例での患者背景の違い

Variables	Onset to Door time	Onset to Door time	p value
	2 hours	>2 hours	
Number of patients	1553	2099	
Age (years)	65.8±12.4	68.8±12.1	< 0.001
Age ≥ 75 years*	401(26%)	730(35%)	< 0.001
Female*	339(22%)	620(30%)	< 0.001
BMI < 25.0*	1106(71%)	1522(73%)	0.39
Hypertension*	1199(77%)	1652(79%)	0.28
Diabetes mellitus*	495(32%)	661(31%)	0.81
on insulin therapy	63(4.1%)	89(4.2%)	0.78

Current smoking*	685(44%)	801(38%)	< 0.001
Heart failure*	514(33%)	633(30%)	0.06
Ejection fraction			
≤ 40%	207(17%)	279(17%)	0.85
Prior MI*	167(11%)	158(7.5%)	<0.001
Prior Stroke (symptomatic)*	119(7.7%)	205(9.8%)	0.03
Peripheral vascular disease*	42(2.7%)	71(3.4%)	0.24
eGFR			
<30,without hemodialysis*	55(3.5%)	98(4.7%)	0.09
Hemodialysis*	19(1.2%)	28(1.3%)	0.67
Atrial fibrillation*	153(9.9%)	192(9.2%)	0.47
Anemia (Hb <11.0g/dl)*	114(7.3%)	214(10%)	0.003
COPD*	52(3.4%)	68(3.2%)	0.86
Liver cirrhosis*	37(2.4%)	48(2.3%)	0.85
Malignancy*	121(7.8%)	170(8.1%)	0.73
Process of hospital visiting			
Ambulance use*	923(60%)	371(18%)	<0.001
Interhospital transfer			
Walk in	249(16%)	395(19%)	
Time of onset			
Regular-hours* (8:00-18:00 at weekdays)	490(32%)	645(31%)	0.98
Off-hours (Night, Weekends, Holidays)	1053(68%)	1389(68%)	
Off-hours (18:00-8:00 at	512(33%)	734(35%)	

weekdays)			
Weekends,			
(holidays)	541(35%)	655(32%)	
Living alone*	164(11%)	260(13%)	0.003

来院遅延例は、早期来院例に比較して有意に高齢であり、女性の割合が高かった。また、脳卒中の既往や貧血を合併した症例も有意に多かった。その一方で心筋梗塞の既往例は有意に発症早期来院例に多く含まれていた。

来院の経緯をみると、やはり救急車による直接搬送例が早期来院例では60%と多数を占めていたのに対して、来院遅延例では救急車による直接搬送は18%に留まり、他施設からの転院搬送が62%を占めていた。また、来院遅延例では約2割の症例が救急システムを利用せず独歩受診していた。

5-

来院遅延（発症から2時間以上）因子の検討結果

Variables	Crude			Adjusted		
	HR	(95% CI)	p value	HR	(95% CI)	p value
Age >= 75 years	1.53	1.33-1.77	<0.001	1.34	1.10 - 1.63	0.003
Female	1.50	1.29-1.75	<0.001	1.29	1.06 - 1.57	0.01
BMI <25.0	1.07	0.92-1.23	0.39	0.95	0.80 - 1.13	0.57
Hypertension	1.09	0.93-1.28	0.28	1.00	0.83 - 1.21	0.99
Diabetes mellitus	0.98	0.85-1.13	0.81	0.96	0.81 - 1.14	0.65
Current smoking	0.78	0.68-0.89	<0.001	0.94	0.79 - 1.12	0.50
Heart failure	0.87	0.76-1.005	0.059	1.23	0.98 - 1.53	0.07
Prior myocardial infarction	0.68	0.54-0.85	<0.001	0.72	0.55 - 0.96	0.02
Prior Stroke	1.30	1.03-1.66	0.03	1.06	0.80 - 1.40	0.71
Peripheral vascular disease	1.26	0.86-1.87	0.24	1.26	0.80 - 2.02	0.32
eGFR <30, not	1.33	0.96-1.88	0.09	1.40	0.91 - 2.16	0.13

on dialysis						
Hemodialysis	1.09	0.61-1.99	0.77	0.75	0.39 - 1.50	0.41
Atrial fibrillation	0.92	0.74-1.15	0.47	0.92	0.70 - 1.20	0.53
COPD	0.97	0.67-1.40	0.86	0.88	0.57 - 1.37	0.58
Liver cirrhosis	0.96	0.62-1.49	0.85	0.89	0.54 - 1.47	0.64
Malignancy	1.04	0.82-1.33	0.73	0.95	0.71 - 1.27	0.75
Ambulance use	0.15	0.13-0.17	<0.001	0.15	0.13 - 0.18	<0.001
Off hours	1.00	0.87-1.16	0.98	1.21	1.02 - 1.43	0.02
Living alone	1.24	1.007-1.53	0.04	1.25	0.99 - 1.59	0.06
Cardiogenic shock	0.53	0.44-0.64	<0.001	0.53	0.40 - 0.71	<0.001
Anterior infarction	1.03	0.91-1.18	0.63	0.97	0.82 - 1.13	0.66
Multivessel disease	1.13	0.99-1.29	0.07	1.16	0.99 - 1.36	0.06
Anemia (Hb <11.0g/dl)	1.43	1.13-1.82	0.003	1.04	0.77 - 1.43	0.79

急性心筋梗塞発症から受診までに2時間以上を要した来院遅延の独立因子について、Multiple logistic regression modelによる多変量解析を行ったところ、75歳以上の高齢者、女性、時間外発症（Off hours）が独立危険因子となった。その一方で、心筋梗塞の既往、救急車による搬送、心原性ショックについては早期受診の独立因子であった。

D. 考察

本研究結果から本邦における急性心筋梗塞患者の特徴及び医療機関受診までの経緯の実態が明らかになった。

高齢化社会を反映し、75歳以上の高齢者が31%を占めていた。また、急性心筋梗塞患者の12%が独居患者であった。特に高齢独居患者が今後増加してくることが予想され、今後こうした独居者が急性心筋梗塞のような急性疾患となった際に非独居者と同様の社会的サポートが受けられる体

制づくりの必要性が高まる可能性があると考えられる。

また、発症時間帯でみると、約3分の2の症例が平日夜間もしくは休日の時間帯に発症し、急性疾患である急性心筋梗塞治療においては、夜間休日の診療体制の充実が重要となることが改めて示唆された結果であった。

発症から来院までの経緯については、参加施設の多くが地域の機関病院であったことも一因と考えられるが、救急車による直接搬送例は35%に留まり、他院からの転院搬送例が44%を占めていた。病院間の患者搬送が心筋梗塞発症からPrimary PCIまでの時間の遅延因子となることはこれまでも報告されており、より多くのSTEMI患者がPrimary PCI施行施設へ直接搬送されるシステム作りと患者への心筋梗塞発症時に救急車を利用した早期受診を促す啓発活動の重要性が改めて示唆されたと考えられる。

発症から来院までの遅延因子（発症～来院まで2時間以上）を検討した結果、高齢者、女性、時間外発症が独立危険因子であった。高齢者や女性は、先行研究でも急性心筋梗塞発症時における医療機関受診の遅延因子として報告されており、特に早期受診を促す啓発活動の対象とすべきであると考えられた。また、高齢者の受診の遅れについては、患者自身への啓発活動のみならず、高齢者が急性疾患を発症した際に迅速に医療機関を受診することができるような医療システムの構築も重要であると考えられる。一方で、心筋梗塞の既往例では、医療機関への受診が遅延する症例は少ないという結果であり、心筋梗塞の症状などに関する患者教育を含めた啓発活動の重要性が示唆された結果であると考えられる。また、救急車による直接搬送を受けなかった症例では来院までの遅延が多くことから、いかにSTEMI患者を救急車によってPrimary PCI施行施設に直接搬送する割合を高くするかということが、今後の更なる急性心筋梗塞治療の予後改善に重要であると考えられた。

E．結論

本研究により、本邦における急性心筋梗塞症例の医療機関受診までの経緯の実態が明らかとなった。Primary PCI施行施設に救急車による直接搬送を受けた症例の割合はいまだ十分とはいえ、更なる急性心筋梗塞の予後改善のためには、より多くの急性心筋梗塞患者を直接Primary PCI施行施設に搬送することができる医療連携システムの構築と来院遅延を来すことの多い高齢者や女性患者に対する効果的な患者教育体制の構築が重要であると考えられた。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表

(1) Kawaji T, Shiomi H, Morimoto T, Tamura T, Nishikawa R, Yano M, Tazaki J, Imai M, Saito N, Makiyama T, Shizuta S, Ono K, Kimura T. Long-term Efficacy and Safety Outcomes after Unrestricted Use of Drug-Eluting Stents in Patients with Acute Coronary Syndrome: Mortality and Major Bleeding in a Real World Population. *Circ J*. 2014 In press.

2. 学会発表

(1) Toyota T, Shiomi H, Taniguchi T, Nakatsuma K, Watanabe H, Ono K, Shizuta S, Makiyama T, Nakagawa Y, Furukawa Y, Ando K, Kadota K, Kimura T. Prognostic Impact of the Staged PCI Strategy for Non-culprit Lesions in STEMI Patients with Multivessel Disease Undergoing Primary PCI. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 21-23 March 2014, Tokyo, Japan.

- (2) Taniguchi T, Toyota T, Shiomi H, Nakatsuma K, Watanabe H, Makiyama T, Shizuta S, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T. Preinfarction Angina Predicts Better 5-Year Outcomes in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 21-23 March 2014, Tokyo, Japan.
- (3) Nakatsuma K, Shiomi H, Watanabe H, Morimoto T, Taniguchi T, Toyota T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T. Lack of Association between Living Alone and 5-year Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction Who Had Percutaneous Coronary Intervention. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 21-23, March 2014, Tokyo, Japan.
- (4) Toyota T, Shiomi H, Taniguchi T, Nakatsuma K, Watanabe H, Ono K, Shizuta S, Makiyama T, Nakagawa Y, Furukawa Y, Ando K, Kadota K, Horie M, Kimura T. Prognostic Impact of the Staged Percutaneous Coronary Intervention Strategy for Non-culprit Lesions in ST-segment Elevation Myocardial Infarction Patients with Multi-vessel Disease Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. ACC.14, 29-31 March 2014, Washington DC, U.S.A.
- (5) Taniguchi T, Toyota T, Shiomi H, Nakatsuma K, Watanabe H, Makiyama T, Shizuta S, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T. Preinfarction Angina Predicts Better 5-Year Outcomes in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary

Intervention. ACC.14, 29-31 March 2014, Washington DC, U.S.A.

H . 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

分担研究報告書

1. 梗塞前狭心症が心筋梗塞患者の長期予後に与える影響に関する研究

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

梗塞前狭心症が心筋梗塞患者の長期予後に与える影響に関する研究

研究分担者 堀江 稔 滋賀医科大学呼吸循環器内科 教授

研究要旨

大規模コホート研究 The CREDO-Kyoto AMI Registry の登録症例を対象として梗塞前狭心症の有無に注目した急性心筋梗塞患者の臨床的背景、予後の調査を行った。

病院到着前 48 時間以内に 30 分以内の胸痛を梗塞前狭心症と定義した。梗塞前狭心症がある心筋梗塞患者の梗塞サイズは有意に減少し、長期予後は総虚血時間に比例せず、良好であった。しかし、梗塞前狭心症がない患者では総虚血時間に比例して長期予後が悪化していた。

急性心筋梗塞におけるより早期の再灌流療法に向けた医療連携システム構築と効果的な患者教育の実施は、梗塞前狭心症のない患者において、より重要である可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究は、緊急冠動脈インターベンション治療を行っている急性期病院で治療を受けた急性心筋梗塞患者の診療実態や予後を調査することによって、さらなる予後改善のための課題を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

The CREDO-Kyoto AMI Registry に登録された症例のうち、発症から 24 時間以内にカテーテルによる緊急冠血行再建術を受け、梗塞前狭心症の有無について情報収集できた 3476 例の急性心筋梗塞（STEMI）患者を対象に、梗塞前狭心症の有無について注目し、その臨床的背景、治療成績、予後の調査を行った。

C. 研究結果

緊急冠血行再建術を受けた The CREDO-Kyoto AMI Registry 登録症例での検討では、平均年齢：梗塞前狭心症あり群 66.1 ± 11.7 歳、梗塞前狭心症なし群 67.5 ± 12.4 歳と、梗塞前狭心症あり群のほうが約 1.4 歳若年であった。発症-治療時間（平均（四分位範囲））が梗塞前狭心症なし群 4.1（2.8-6.9）時間に対して梗塞前狭心症あり群 4.9（3.1-9.1）時間と梗塞前狭心症あり群で有意に長い（ $p < 0.001$ ）一方で、病院到着-治療時間は梗塞前狭心症あり群 90（60-132）分、梗塞前狭心症なし群 90（60-132）分と差がないため、発症から治療までの時間の差は、発症からカテーテル治療を行う医療機関に到着するまでの時間の差によ

ると考えられた。患者背景の比較では梗塞前狭心症あり群のほうで心不全既往が少なく（0.6% 対 1.9%, $p=0.02$ ）、心房細動が少なく（5.9% 対 9.9%, $p=0.001$ ）、血管造影時の完全閉塞所見が少なかった（54% 対 60%, $p=0.006$ ）（図 1, 図 2）

急性期の比較では、CPK 最大値にて評価した梗塞サイズ（平均（四分位範囲））は梗塞前狭心症あり群 2141（965-3867）IU/L、梗塞前狭心症なし群 2462（1257-4495）IU/L と、梗塞前狭心症あり群で有意に低く（ $p<0.001$ ）5 年間の累積死亡率は梗塞前狭心症あり群 12.4%、梗塞前狭心症なし群 20.7%と梗塞前狭心症あり群で低く、年齢その他の臨床的背景の違いを補正しても差は有意であった（図 3、図 4）。総虚血時間（発症-治療時間）別で見ると、梗塞前狭心症なし群では、総虚血時間が長くなるほど 5 年死亡率は上昇するが、梗塞前狭心症あり群では総虚血時間に影響されなかった。また、梗塞前狭心症あり群かつ総虚血時間 3-24 時間の死亡率は、梗塞前狭心症なし群かつ総虚血時間 3 時間未満の死亡率と同等であったことから、梗塞前狭心症は梗塞進展に影響を及ぼしていることが示唆された（図 5）。総虚血時間、TIMI flow grade、心原性ショックの有無、心不全の有無、梗塞部位、DM の有無で感受性解析を行ったが、5 年死亡率はいずれの解析でも梗塞前狭心症あり群で良好な結果であった。

(図 1)

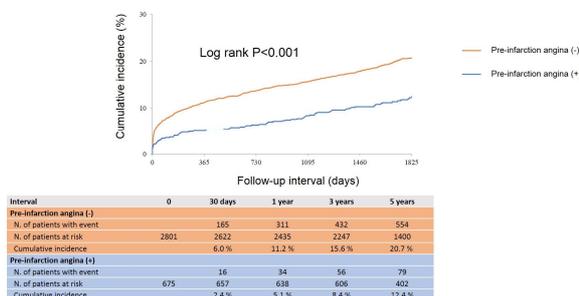
	Pre-infarction angina(+)	Pre-infarction angina(-)	P value
No. of patients	675 (19%)	2801	
Age(years)	66.1±11.7	67.5±12.4	0.008
Male	492 (73%)	2036 (73%)	0.92
Body mass index(kg/m ²)	23.5±3.4	23.7±3.5	0.26
Diabetes	196 (29%)	878 (31%)	0.24
Hypertension	539 (80%)	2163 (77%)	0.14
History of heart failure	4 (0.6%)	53 (1.9%)	0.02
Atrial fibrillation	40 (5.9%)	277 (9.9%)	0.001

(図 2)

	Pre-infarction angina (+)	Pre-infarction angina (-)	P value
Hours from onset to presentation	3.1 (1.3-7.4)	2.3 (1.1-4.9)	<0.001
Hours from onset to balloon	4.9 (3.1-9.1)	4.1 (2.8-6.9)	<0.001
Minutes from door to balloon	90 (60-132)	90 (60-132)	0.66
TIMI flow grade 0	367 (54%)	1687 (60%)	0.006
Hemodynamics			
Killip class 1	567 (84%)	2061 (74%)	<0.001
Killip class 2	48 (7.1%)	227 (8.1%)	
Killip class 3	7 (1.0%)	79 (2.8%)	
Killip class 4 (Cardiogenic shock)	53 (7.9%)	434 (15%)	

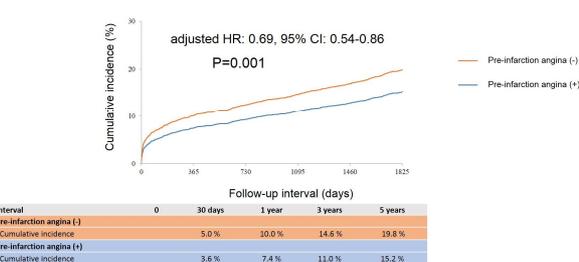
(図 3)

All cause death (unadjusted)



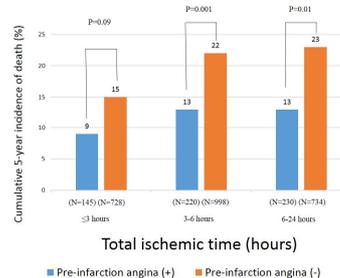
(図 4)

All cause death (adjusted)



(図 5)

5-year survival according to total ischemic time



D . 考察

The CREDO-Kyoto AMI Registry 登録症例全体での解析結果から、梗塞前狭心症あり群では、梗塞サイズの減少ならびに、長期予後も良好であることが示された。梗塞前狭心症があると、梗塞進展に影響を及ぼす影響があり、心保護効果があると思われた。従来総虚血時間が短くすることが予後改善につながるとされ、総虚血時間の短縮に注力されてきたが、総虚血時間に影響されない患者群がいるのは興味深い。

一方で、梗塞前狭心症がない群では、総虚血時間に比例して5年死亡率が上昇していることから、急性心筋梗塞に対する治療のさらなる改善を目指すためには、梗塞前狭心症がない患者におけるより早期の治療開始が解決すべき重要な問題であることを示している。

梗塞前狭心症は医療介入できないものであるが、昨今 Ischemic Conditioning 領域では、Remote Ischemic Post-conditioning(RIPC)という概念が注目を集めている。STEMI 患者の救急搬送中に上腕圧迫で心筋梗塞サイズが減少するという RCT が発表された(参考文献 Crimi G, et al. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6(10):1055-63.)。これは、ST 上昇かつ前壁梗塞の心筋梗塞患者 100 人を対象に、PCI+RIPC か PCI のみかの 2 群に割り付けし、CPK area under curve による梗塞サイズを比較したものである。RIPC の具体的な方法は、下肢の圧迫/解放を 5 分/5 分で 3 サイクル行うものである。結果は、PCI + RIPC 群で PCI のみ群に比較して 12% の梗塞サイズ減少であった。予後に及ぼす影響までは検討されていないが、もし予後改善効果が期待できるのであれば、心筋梗塞発症後であっても介入できること、救急搬送中より開始できることは大変興味深い。胸痛患者を搬送する救急車内で

心電図を記録、データを医師に転送し、心筋梗塞と判定したならば、血行再建可能な病院に搬送する段階から、下肢圧迫を施行しながら搬送し、PCI を迅速に行うというシステム構築は、急性心筋梗塞患者の予後を改善させる可能性があると考えられる。

E . 結論

急性心筋梗塞の治療成績は重症例を多く含む患者群の解析でも比較的良好であるが、さらなる予後改善のために、医療連携システム構築と効果的な患者教育によって発症から治療を行う医療機関に到着するまでの時間を短縮させることが重要である。とりわけ梗塞前狭心症のない患者は、急性心筋梗塞の予後改善のための重要な課題であると考えられる。

F . 研究発表

1. 学会発表

- (1) Tomohiko Taniguchi, MD; Hiroki Shiomi, MD; Toshiaki Toyota, MD; Takeshi Morimoto, MD, PhD; Masaharu Akao, MD; Kenji Nakatsuma, MD; Koh Ono, MD; Takeru Makiyama, MD; Satoshi Shizuta, MD; Yutaka Furukawa, MD; Yoshihisa Nakagawa, MD; Kenji Ando, MD; Kazushige Kadota, MD; Minoru Horie, MD; Takeshi Kimura, MD Pre-infarction Angina Predicts Better Long-term Outcomes in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. The 78th Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 21-23 March. 2014, Tokyo, Japan.
- (2) Tomohiko Taniguchi, MD; Hiroki Shiomi, MD; Toshiaki Toyota, MD; Takeshi Morimoto, MD, PhD; Masaharu Akao, MD; Kenji Nakatsuma, MD; Koh Ono, MD; Takeru Makiyama, MD; Satoshi Shizuta, MD; Yutaka Furukawa, MD; Yoshihisa Nakagawa, MD; Kenji Ando, MD;

Kazushige Kadota, MD; Minoru Horie, MD;
Takeshi Kimura, MD Pre-infarction Angina
Predicts Better Long-term Outcomes in
Patients with ST-segment Elevation
Myocardial Infarction Undergoing Primary
Percutaneous Coronary Intervention.
American College of Cardiology 63rd Annual
Scientific Session, 29-31 March. 2014,
Washington DC, United States.

G . 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

2. 急性心筋梗塞における独居が長期予後に及ぼす影響に関する研究

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

急性心筋梗塞における独居が長期予後に及ぼす影響に関する研究

研究分担者 中川 義久 天理よろづ相談所病院 循環器内科部長

研究要旨

急性心筋梗塞の治療の現状と予後を評価するため、大規模コホート研究 CREDO-Kyoto AMI Registryに登録された症例の中で、特に独居患者に注目した背景、治療、予後の調査を行った。

その結果、急性心筋梗塞患者における独居患者の生命予後は非独居者と有意差を認めなかった。また75歳以上の高齢独居患者でも同様の傾向であった。しかし、独居患者の方が、症状発症から来院までの時間は有意に長く、また、今回の調査では自宅での原因不明死などの調査は行っていないため、さらなる詳細な検討が今後必要であると考えられた。

A. 研究目的

本研究は、緊急冠動脈インターベンション治療を行っている急性期病院で治療を受けた急性心筋梗塞患者の診療実態や予後を調査することによって、さらなる予後改善のための課題を明らかにすることを目的とする。その中でも、今回は独居患者と予後の関連を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2005年から2007年の3年間にCREDO-Kyoto AMI Registryに登録された症例のうち発症24時間以内に心臓カテーテルによる緊急冠血行再建術を受けた独居患者520例、非独居患者3,655例を対象に臨床的背景、治療法とその成績、予後の比較を行った。独居患者の定義としては、急性心筋梗塞で入院した際に、一人暮らしであることとした。

C. 研究結果

緊急冠血行再建術を受けた CREDO-Kyoto AMI Registry 登録症例（独居患者 520 例、非独居患

者 3,655 例）での検討では、平均年齢：独居患者 68.7 ± 13.0 歳、非独居患者 67.7 ± 12.1 歳で 75 歳以上の高齢者の割合は独居患者 38%、非独居患者 30%と独居患者は高齢者の割合が有意に高かった ($p=0.001$)。また、男性の割合は独居患者 62%、非独居患者 75%と、有意に非独居患者の方が高かった ($p<0.0001$)。また、心不全や肝硬変の既往のある患者は独居患者に多く、逆に多枝病変患者は非独居患者の割合が高かった。退院時薬剤に関しても、遮断薬の処方非独居群で多かったものの、その他の薬剤では両群で有意差を認めなかった。発症-来院時間(平均(四分位範囲))に関しては、独居患者 3.0 (1.3-6.4) 時間に対して非独居患者 2.4 (1.5-5.3) 時間と独居患者で有意に長かった ($p=0.0008$)。一方で、病院到着-治療時間は独居患者 90 (60-138) 分、非独居患者 96 (66-138) 分と差は認めなかった。

5 年時点での累積死亡イベント発症率は、独居患者では 18.3%、非居患者では 20.5%で有意差を認めなかった ($\log \text{rank } p=0.62$)。一方、心不全入院に関しては、累積心不全入院発症率が独居患

者で13.6%、非独居患者は8.7%と有意に独居患者で高かったが(log rank p=0.004)、その他、心臓死や脳卒中、全ての再血行再建に関する累積発症率では有意差を認めなかった。また、年齢その他の臨床的背景の違いを補正すると、心不全入院での差は有意ではなくなった。また、75歳以上の高齢者のサブグループ解析においても、患者背景補正後には、同様の傾向を示し、独居群と非独居群では総死亡累積発生率では有意差を認めなかった。

D. 考察

CREDO-Kyoto AMI Registry 登録症例での解析結果から、急性心筋梗塞を発症した独居患者と非独居患者の間に死亡率において有意差を認めなかった。また、75歳以上の高齢者においても同様の傾向を認めた。しかし、症状発症から来院までの時間は独居患者において有意に長いことが分かった。

今回の研究結果は、他の研究結果と違い、独居と心筋梗塞後の予後の関連性は認められなかった。その要因としては、患者背景の違いがあると考えられる。今回の研究では、高齢者の割合が高く、また、全患者が心臓カテーテルを施行しているが、諸外国の研究では全ての患者が心臓カテーテル検査を受けているわけではない。一般的に、高齢の独居患者は身体活動能力が優れた患者が多い一方で、非独居患者と比較して社会的サポートを受けづらく、収入も少ない傾向があるといわれている。また、今回の研究からも分かるように症状発症から来院までの時間が長い傾向にあるため、一旦、病気が発症すると様々なサポートが必要になる集団であると考えられる。わが国では国民皆保険であるため、必要な治療を全ての患者が受けることが可能となっており、独居患者をサポートする体制の一つとなっていると考えられる。

また、今回の予後の解析結果は治療を行う医療機関に到着できた症例が対象であり、約3割の急

性心筋梗塞の患者は発症から病院への搬送までの過程で死亡してしまうとの報告もあるため、より早期の治療開始は現在でも取り組みが必要な課題である。なかでも、独居患者で発症-病院到着時間が非独居患者よりも長かったという結果は、独居患者におけるより改善すべき課題と考えられる。また、今回の研究では、自宅での原因不明死などの調査は行っていないため、さらなる詳細な検討が今後必要である。

E. 結論

発症後早期に冠動脈形成術を施行した急性心筋梗塞の独居患者と予後の間には関連性を認めなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- (1) K Nakatsuma, H Shiomi, H Watanabe, T Morimoto, T Taniguchi, T Toyota, Y Furukawa, Y Nakagawa, M Horie, T Kimura
Lack of Association between Living Alone and 5-year Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction Who Had Percutaneous Coronary Intervention
The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 21-23, March 2014, Tokyo,
- (2) T Toyota, H Shiomi, T Taniguchi, K Nakatsuma, H Watanabe, K Ono, S Shizuta, T Makiyama, Y Nakagawa, Y Furukawa, K Ando, K Kadota, T Kimura. Prognostic Impact of the Staged PCI Strategy for Non-culprit Lesions in STEMI Patients with Multivessel Disease Undergoing Primary PCI. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation

Society, 21-23 March 2014, Tokyo, Japan.

- (3) T Taniguchi, T Toyota, H Shiomi, T Makiyama, S Shizuta, T Morimoto, Y Furukawa, Y Nakagawa, M Horie, T Kimura. Preinfarction Angina Predicts Better long-term Outcomes in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. Japanese Circulation 21-23 March 2014, Tokyo, Japan.

G . 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

3. 多枝病変を合併した ST 上昇型急性心筋梗塞患者における非梗塞血管に対する治療法に関する研究

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

多枝病変を合併した ST 上昇型急性心筋梗塞患者における 非梗塞血管に対する治療法に関する研究

研究分担者 古川 裕 神戸市立医療センター中央市民病院 循環器内科部長

研究要旨

大規模コホート研究CREDO-Kyoto AMI Registryの登録症例のうちST上昇型心筋梗塞患者を対象として、特に多枝病変合併患者における非責任病変へのPCI施行の有無に注目した臨床的背景、治療、予後の調査を行った。

1枝疾患患者と比較し多枝疾患患者の生命予後は有意に不良であった。また多枝疾患患者において、非責任病変に対し段階的PCIを施行した群と施行しなかった群では、非責任病変に段階的PCIを施行した群で有意に長期予後が良好であった。

多枝疾患合併ST上昇型心筋梗塞患者の予後は不良であり、それらの患者には非責任病変への段階的PCI治療が有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究は、緊急冠動脈インターベンション治療を行っている急性期病院で治療を受けた急性心筋梗塞患者の診療実態や予後を調査することによって、さらなる予後改善のための課題を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

CREDO-Kyoto AMI Registry に登録された ST 上昇型心筋梗塞症例のうちカテテルによる緊急冠血行再建術を受けた 1 枝疾患患者 1,882 例、多枝疾患患者 2,010 例を対象に臨床的背景、治療法とその成績、予後の比較を行った。

次に、多枝病変合併 ST 上昇型心筋梗塞患者の中で、施行された治療法別に臨床的背景、治療成績、予後の調査を行った。

C. 研究結果

緊急冠血行再建術を受けた CREDO-Kyoto AMI

Registry 登録 ST 上昇型心筋梗塞症例における 1 枝疾患患者 1,882 例と多枝疾患患者 2,010 例との比較・検討では、多枝疾患患者における冠疾患危険因子の保有率は、年齢(平均 66.1±12.7 歳 対 68.7±11.9 歳、 $p<0.001$)、肥満(71% 対 74%、 $p=0.04$)、糖尿病(26% 対 36%、 $p<0.001$)、高度腎機能低下(3.2% 対 4.9%、 $p=0.01$)などの因子で 1 枝疾患患者よりも有意に高く、発症-治療時間(平均(四分位範囲))も 1 枝疾患患者 4.0(2.7-6.7) 時間に対し多枝疾患患者 4.4(2.9-7.7) 時間と多枝疾患患者で有意に長く($p<0.001$) Killip 分類 III 以上である患者も多い(14% 対 21%、 $p<0.001$)など、多枝疾患患者の臨床的背景は不良であることが示された。

5 年間での累積死亡率は 1 枝疾患患者で 16.1%、多枝疾患患者で 24.1%と多枝疾患患者で有意に高率であり($p<0.001$)、この差は多変量解析による背景因子の補正後も同様に認められた(ハザード比 1.35、95%信頼区間 1.14-1.61、 $p<0.001$)。

次に多枝疾患患者 2,010 例のうち、primary PCI 施行時に梗塞責任枝のみに PCI を行った、来院時心不全または心原性ショックを合併しない患者において、非責任病変に対する段階的 PCI の追加が有効であるかを検討するための解析を行った。本解析での段階的 PCI は、primary PCI 後 90 日以内に計画された非責任病変に対する PCI と定義した。PCI 戦略選択における比較を明確にするために、90 歳以上の高齢者 35 例、90 日以内に冠動脈バイパス手術を施行した 47 例、primary PCI 時に同時に非責任病変を治療した 49 例を除外して、段階的 PCI 施行群 681 例と責任枝単独 PCI 施行群 630 例を解析対象とした。臨床的背景の比較のほか、90 日時点でのランダム解析による予後の比較を行った。その結果、段階的 PCI 施行群では、男性(79% 対 73%、 $p=0.01$)、喫煙者(45% 対 36%、 $p<0.001$)の比率が高く、平均年齢は低く(66.2 ± 10.5 歳 対 68.1 ± 11.6 歳、 $p=0.001$)、高度腎機能低下(1.0% 対 3.3%、 $p=0.004$)、慢性閉塞性肺疾患(1.5% 対 3.8%、 $p=0.008$)の合併は少なかった。発症-治療時間(平均(四分位範囲))は段階的 PCI 施行群 4.3(2.9-7.7)時間に対して責任枝単独 PCI 施行群 4.6(3.1-7.9)時間と有意差を認めなかったが、来院-治療時間(平均(四分位範囲))は段階的 PCI 施行群 1.4(0.9-2.1)時間に対して責任枝単独 PCI 施行群 1.7(1.2-2.4)時間と段階的 PCI 施行群で有意に短かった($p<0.001$)。また、primary PCI 時の標的病変部位には両群で有意差を認めなかった。

5 年間の累積死亡率は段階的 PCI 施行群で 9.5%であったのに対し責任枝単独 PCI 施行群で 16.0%と有意に段階的 PCI 施行群で低率($p<0.001$)であり、多変量解析後も段階的 PCI 施行群であることが有意な予後良好因子であった(ハザード比 0.68、95%信頼区間 0.49-0.92、 $p=0.01$)。同様に心臓死と心筋梗塞の複合エンドポイントに関しても、その累積発生率は段階的 PCI 施行群で有意に低率であり(段階的 PCI 施行群 6.8%、責任枝単独 PCI 施行群 10.6%、 $p=0.003$)、多変量解析後も段階的

PCI 施行群であることが予後良好因子であった(ハザード比 0.66、95%信頼区間 0.45-0.96、 $p=0.03$)。

D. 考察

日本での大規模レジストリーである CREDO-Kyoto AMI Registry 登録症例での解析結果から、多枝病変合併 ST 上昇型急性心筋梗塞の治療成績は、近年の薬物療法の進歩や薬剤溶出ステントの導入、primary PCI の普及にも関わらず不良であることが示された。

しかしながら、多枝病変合併 ST 上昇型急性心筋梗塞患者への治療法はいまだ定まっていない。日本の ST 上昇型急性心筋梗塞の治療指針には当該分野の記載はない。一方、米国や欧州の治療指針では、多枝病変合併 ST 上昇型心筋梗塞患者に対しては心不全や心原性ショックを有する症例を除き、primary PCI 時には梗塞責任枝のみを治療することが推奨されている。さらに、非責任病変に対し PCI を行う場合には段階的に治療を行うことが推奨されているが、この治療法に確たる根拠となる研究がなされているわけではない。多枝病変合併 ST 上昇型心筋梗塞患者に対する PCI 治療戦略には、上記の非責任病変に対して段階的に PCI を施行する戦略(段階的 PCI 戦略)に加え、primary PCI 時には責任枝のみを治療して非責任病変に対しては段階的 PCI も施行しない戦略(責任枝単独 PCI 戦略)や、primary PCI 施行時に非責任病変も同時に治療する戦略(多枝同時 PCI 戦略)があり、未だ議論の余地が残る。

今回の解析では多枝同時 PCI 戦略を取られた患者は 49 例と少ないことや、現在の米国、欧州の治療指針では血行動態に問題のある症例以外での多枝同時 PCI 戦略は推奨されていないことなどから、段階的 PCI 戦略をとった群と責任枝単独 PCI 戦略をとった群を比較している。

本研究では、来院時に血行動態に問題のない多枝疾患合併 ST 上昇型心筋梗塞患者で、primary PCI 時に責任枝のみを治療された症例の中では、

段階的 PCI を施行された群(段階的 PCI 戦略群)のほうが、段階的 PCI を施行されなかった群(責任枝単独 PCI 戦略群)よりも有意に予後が良いことが示された。段階的 PCI 戦略の利点は、患者の状態が安定化したのちに完全血行再建を目指すことで、より安全に合併症を回避しつつ治療効果を得ることにあり、究極的には心臓死や心筋梗塞といった新規のイベントを予防することである。今回の解析はこれらの利点を間接的に支持するものである。しかし、今回の解析は登録研究を基としており、PCI 戦略の選択においては選択バイアスの大きな関与が考えられるため、結果の解釈には十分な注意が必要である。また、近年 PCI の標的病変の選択に関しては血行動態的に有意な狭窄であるか評価することの重要性が指摘されている。本研究では Fractional Flow Reserve 測定や心筋血流シンチグラフィなどの虚血評価などに関するデータは収集できていないため、冠血流の有意な低下の有無と段階的 PCI 戦略の効果の関係については評価できない。また、今回は医療費に関するデータ収集を行っていなかったが、PCI 治療戦略間の費用対効果は議論が必要な検討項目である。

冠動脈インターベンションの治療戦略の比較においては、選択バイアスの問題から、本来ランダム化比較試験での検証が望ましい。現在の我が国ではそのようなランダム化比較試験の実施は非常に困難であるが、本邦の患者に有用な治療法について、確固としたエビデンスを示すには科学的により適切な方法での検討の必要がある。これは急性心筋梗塞症例に限らない今後の検討課題である。

E . 結論

多枝病変合併 ST 上昇型心筋梗塞の治療成績は薬物療法が進歩し primary PCI が普及した現在でも不良であるが、現行の治療指針における記載は不十分である。多枝病変合併 ST 上昇型心筋梗塞患者の予後改善のために、非責任病変に対する段

階的 PCI が効果的である可能性が示唆された。

F . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- (1) Toyota T, Shiomi H, Taniguchi T, Nakatsuma K, Watanabe H, Ono K, Shizuta S, Makiyama T, Nakagawa Y, Furukawa Y, Ando K, Kadota K, Kimura T. Prognostic Impact of the Staged PCI Strategy for Non-culprit Lesions in STEMI Patients with Multivessel Disease Undergoing Primary PCI. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 21-23 March 2014, Tokyo, Japan.
- (2) Taniguchi T, Toyota T, Shiomi H, Nakatsuma K, Watanabe H, Makiyama T, Shizuta S, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T. Preinfarction Angina Predicts Better 5-Year Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 21-23 March 2014, Tokyo, Japan.
- (3) Nakatsuma K, Shiomi H, Watanabe H, Morimoto T, Taniguchi T, Toyota T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T. Lack of Association between Living Alone and 5-year Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction Who Had Percutaneous Coronary Intervention. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 21-23, March 2014, Tokyo, Japan.
- (4) Toyota T, Shiomi H, Taniguchi T, Nakatsuma

K, Watanabe H, Ono K, Shizuta S, Makiyama T, Nakagawa Y, Furukawa Y, Ando K, Kadota K, Horie M, Kimura T. Prognostic Impact of the Staged Percutaneous Coronary Intervention Strategy for Non-culprit Lesions in ST-segment Elevation Myocardial Infarction Patients with Multi-vessel Disease Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. ACC.14, 29-31 March 2014, Washington DC, U.S.A.

- (5) Taniguchi T, Toyota T, Shiomi H, Nakatsuma K, Watanabe H, Makiyama T, Shizuta S, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T. Preinfarction Angina Predicts Better 5-Year Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. ACC.14, 29-31 March 2014, Washington DC, U.S.A.

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

III 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
なし					

IV 研究成果の刊行物・別刷

該当なし